



TITLE:

再帰性と多様性-特に細胞分化を例として(多様化対再帰性をめぐって,力学系アプローチの可能性と限界,基研長期研究会「複雑系4」,研究会報告)

AUTHOR(S):

金子, 邦彦

CITATION:

金子, 邦彦. 再帰性と多様性-特に細胞分化を例として(多様化対再帰性をめぐって,力学系アプローチの可能性と限界,基研長期研究会「複雑系4」,研究会報告). 物性研究 1996, 66(5): 840-844

ISSUE DATE:

1996-08-20

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/95920>

RIGHT:

再帰性と多様性 — 特に細胞分化を例として

東大教養・金子邦彦

1 はじめに

再帰性と多様性は生命現象を考える上での重要な鍵となってくる。この両者は相反する方向であるとともに、相補的に互いを助けているような面もある。例えば生命の起源では、まず複製の正確さ(再帰性)が実現し、ついで多様化、複雑化が生まれたという RNA、DNA 第1という見方がある一方で、まず複雑なネットワーク持った多様なユニットがあらわれ、それが増殖を繰り返すうちに、次第に再帰性をもったユニットが選択されてくるという考えがありうる [1]。発生の問題では細胞の分化という多様化と、同じ細胞を作るという再帰性の両面が必要である。DNA を用いた複製過程は再帰性を強化している一方で、単細胞生物レベルでも、変異体では penetrance として知られているような遺伝子の発現の多義性がみられることもあり、これは再帰性の部分的喪失ともみなせられる。また、細胞の寿命の問題では多様化、分化機能をもった細胞には老化が起こりやすいという傾向があるように見える。多細胞生物では体細胞には老化が生じるのに対して、生殖細胞では生じないし、ゾウリムシでは大核による分裂ではその回数に上限があるのに対して、接合を起して小核からの分裂が起ると、分裂回数がリセットされている [2]。もし細胞の寿命を分裂の繰り返しによる再帰性のやぶれととらえることができればここでも再帰性/多様性の問題が姿をあらわす。

一方、このような問題は脳や運動系の発達の問題にも関係して来る。今研究会で多賀によって指摘されているように、発達により一方で運動系は多様さを増大させ、その一方で各自の歩き方のパターンの個性のように再帰的運動を獲得していく [3]。

ここでは、主に細胞分化の問題を念頭において再帰性 vs 多様性の問題を考えてみる。まず基本として、生命系を内部ダイナミクスを持つ増殖ユニットが相互作用しているものとしてとらえることから始める。ここで内部ダイナミクスはユニット間の相互作用によって変化を受け、その一方で相互作用は内部状態によって変動を与えられていく。

このような見方で生命系の本質的な特徴を抽出しようと試みる。その特徴は「内在的多様化」「集団レベルの安定性」「再帰性」の3点である [4]。われわれがここで提出する理論は、この3つ組が、内部ダイナミクス—相互作用 (intra-inter dynamics) により自然に現れてくる性質であるというものである。後に見るように、この3つ組は力学系の表現としては、それぞれクラスター化 [5]、ホメオカオス [6] で見られるような結合系の集団運動の安定性 [5]、初期値の選択に対応している。

第1の点は、生命系の特徴としてそれがヘテロな系であることに注目し、ここに根源的に多様化を生んでいく機構があると捉えることから始まる。一方ここ数年の力学系の研究によって、内部ダイナミクスを持つ要素が相互作用によって自発的に分化

を示すという内在的な機構の存在が明らかにされてきた。全く同一の要素の相互作用系を考えると、そのカオスと結合の度合によって、同期して振動する集団に分化するというクラスター化が起こる [5]。このことは結合した非線形ダイナミクス系のクラスター化が自発的多様化の基盤を与えることを示唆している。

第2点はそのようなヘテロな系がばらばらなものの単なる集合体にならないのは何故だろうかという問題である。このことは個々のレベルでは多様化する機構があるのに対し、集団のレベルでは、より安定な、また決定論的な性格が強くなる機構が存在することを意味している。つまり個体の集団からひとつのユニットと見なせられる新しいレベルが生成され、そこでは安定性の高い振舞が現われると考えられるのである。我々の立場はこれが結合系の集団運動の安定性によるというものである。

第3の問題点は多様化をしていくような増殖の中からいかにして同じものをつくる再帰性があらわれるかという問題である。生命系を考える上で DNA のような、ほぼデジタルな情報がいかに生まれ、機能しているかは本質的な問題であるが、われわれはこのようなデジタル化を与える基本にはクラスター化があり、それが大自由度力学系の中の部分系での初期条件の選択によると考えている。

2 細胞分化への Isologous Diversification 理論

細胞分化と多様性の発生に関して細胞の数の増殖を考慮した、結合系のモデルを考えよう。これは CML モデル以降追求されている、内部ダイナミクス-相互作用系 (intra-inter dynamics) の例となっている。つまり、各細胞の内部の代謝反応ダイナミクスと細胞間の相互作用が互いに関係しあっている系だからである。ここでは以下の要素を取り入れたモデルを考える [7-9]。(1) 単純化した代謝反応系 (細胞内の k 変数微分方程式系) (2) 外の培地から細胞内への化学物質 (栄養) のアクティブなとりこみと拡散 (3) 代謝反応の進行によって増殖のための積分的な条件がみたされるための細胞分裂 (4) 細胞内部の化学成分の状態と与えられる条件で決まる細胞死 からなるモデルを考える。つまりモデルは各細胞 i の化学物質 m の濃度 $x_i^m(t)$ 、それぞれの培地での量 $X^m(t)$ の発展方程式であらわされる。そして自由度、つまり細胞の数は細胞の増殖/死亡とともに変化する。ここで各細胞は培地におかれており、その培地から化学物質をとりこんでおり、このとりこみはその細胞の活性で与えられているとし、活性はここでは仮に $\sum_j x_j^i$ で与えられとする。この形は本質的ではなく、内部の化学成分に依存しているという点だけが重要である。また各細胞ではその化学反応により生成された増殖因子が蓄積されていく。その量があるしきい値を越えると (ほぼ等分に) 2分割され、細胞分裂が起こるとする。これにより、細胞数は1個増加し、われわれの系の自由度は増加する。

1つないし数個の細胞から始めてこのクラスのモデルのシミュレーションをいくつか行なった。その結果、次のようなシナリオが得られた。我々はこのような分化、多様化のシナリオは細胞分化にかかわらず生物系に一般的であると考えており、それを isologous diversification 理論と名付けている [9]。ここで isologous というのは、全く同じものが内在的に多様化を起こすことを強調するために用いている。

- 段階1：化学成分は代謝反応により振動しているがその振動は同期している。そこで、細胞は 1, 2, 4, 8, ... と一斉に分裂する。

- 段階 2：振動位相のクラスター化：細胞数が増すにつれて振動は同期を失い、異なる位相で振動する集団に分かれる。その意味では細胞はもはや同じものではないが、ここで違うのは位相だけで時間平均すればどの細胞もほぼ等量の化学成分を持っている。
- 段階 3：振幅成分による分化：分裂によりさらに細胞数が増すと、時間的に平均した後でも化学成分は細胞によって異なりはじめる。例えば成分 x^1 が多い細胞グループとか、どの成分も平均的に持っている細胞のグループというように分かれる。異なった型の細胞へと分かれたのである。振動のパターン、周期もグループごとで異なるようになり、分裂も一斉には起こらない。
- 段階 4：再帰性：分化された性質が子孫の細胞に伝わる。つまり、ある型の細胞から分裂した細胞は同じ型になるといったことである。ここでは遺伝情報を表面に出さなくても形質の伝播が起こったこと、細胞の性質が固定されたことに注意しよう。
- 段階 5：階層的分化：分裂が続いて細胞数が更に増すと、上で分かれたグループが少しだけ化学成分の異なるサブグループに分かれていく。その意味では段階 4 での A 型の細胞は以降のその系列の細胞の幹細胞となっている。

段階 2 では各細胞の化学成分の相空間での軌道は同じ軌跡を辿っている。例えば $(x_i^m(t), x_i^l(t))$ の軌道を重ね描きして比較してみれば、同じ軌跡を細胞ごとにちがった位相で振動しているだけである。ここではクラスター化により時間的な棲みわけ (time sharing system) を実現し栄養を順次利用している。こういったクラスター化の由来は代謝反応と取り込みのダイナミクスにある、微小な差の増幅機構によっている。

段階 3 では $(x_i^m(t), x_i^l(t))$ の軌道を描いてみると、相空間の中で異なった軌跡を描いている。つまり、位相の違いだけでなく振幅、さらに成分の比率が異なっている。この違いに応じて活発に代謝反応を行ない速く分裂する集団とあまり反応を起こさずに休眠している集団に分化することも起こる。これは有限な資源 (栄養) の取り合いに応じて貧富の差が生成されたことを意味する。

この第 3 段階ではそれぞれのグループでさらにまた振動の位相が異なる細胞が存在する。その意味で位相と振幅といった 2 重のコードが生じたわけである。この時に位相の違いはアナログ的であり、連続的に変化させられるのに対して、振幅の違いの方はしばしば離散的になっている。

段階 4 では、子孫が同じ形質になるように分裂後の (化学成分の) 初期条件が伝えられたのである。実際、親の細胞の化学成分の濃度の平均を横軸に娘の細胞での平均を縦軸ににとってリターンマップを描いてみると、分裂を繰り返す内に、そのプロットは対角線上の近くにばらまかれてくる。

以上で注意すべきは、この分化過程は相互作用を通して生成されたという点である。その意味で固定化は、細胞のタイプという情報が生成されたことを意味する。では分化形質の伝播は細胞間相互作用を通して記憶されているのであろうか、それとも細胞内の化学成分の値によって記憶が生まれたとみなせるのであろうか。このためにはある細胞をとりだして別な状況においた時にやはりその子孫が同じ形質を保っているかを調べた。こういった移植シミュレーションの結果、細胞集団がある範囲の限り

では細内に記憶ができているのであるが、極端な分布を持った集団の中では記憶がこわされることが見出された。

このシナリオの安定性について触れよう。できる細胞の種類やその割合は初期の乱れや外からの乱れに対して安定である。例えば、外から活発な細胞をとりのぞいてしまうと、休眠中の細胞の一つがそれにとってかわって活性化して全体としてもと同じ状態に戻ってくる。つまり最初に触れた、集団レベルでの安定性が実現したのである。ここでの安定性は固定した状態によって維持されているのではなくダイナミックに保たれていることに注意しよう。この点では生態系モデルで提唱されたホメオカオスと同様な安定性が成り立っている。

3 力学系的生命観に向けて

以上の結果をふまえて、細胞生物学に新しい視点を持ちこみたいと考えている。実際、以上のシミュレーションから分化への微小化学物質の重要性や細胞それぞれでの固有時間の発生、生殖系列の分離、幹細胞の存在は前もってそうなるようなプログラムをしなくても自然にあらわれるものとして説明できる。この他ガン化や細胞死への新しい考え方の提出も試みている [9]。一方このアプローチは多細胞生物の起源を考える上で示唆を与えられると思われる。つまり、前もって役割の分化をプログラムしておかなくても、相互作用系の特性として自然に分化過程が現われたからである。

また、ここでの考え方は、内部的なダイナミクスを持った系が相互作用をし、それを通して自由度も変化していくという点が本質であるから、細胞分化だけでなくさまざまな問題に適用できるのではないかと期待している。研究会で多賀により指摘されたように、運動の発達過程では同期性のはずれによる自由度の拡大が見られている [3]。時間的交替や役割の分業化の生成は、経済現象や社会の問題にも関係するのではないかと考えている ([10] も参照)。

一般に力学系のアプローチではまず時間の存在を仮定した上で、初期状態、境界条件、そして時間発展の規則が与えられ、それによって各時刻での状態が決っていくとする。ここでは初期状態、発展の規則は独立に与えられ、また発展規則は状態から分離して存在している。ところが生命系を扱っていく上ではこれらの分離性自体が問題になることがしばしばある。典型的なのは発展の規則自体がいかんして状態の側から生成されてきたかの問題である。これは、例えば遺伝子が細胞の発展のしかたを規制していると考えた場合、元来化学的な状態をあらわす変数の中から発展規則を与えるパラメータ側のものが生成される機構を考えることに対応している。このように力学系の分離性自体が問題とした上でモデル化を行なっていくことが要請される。ここで扱った細胞分化では細胞分裂、死によって自由度が変わり、その結果、発展規則自体 (何自由度の方程式かということ自体) が変わっていったのである。こういった開いた力学系での発展問題 [11] の研究を更に進めることも必要であると考えている。

謝辞：本稿の多くの部分は四方哲也氏との共同研究、その過程での討論によっており、彼に感謝する。また、日頃の議論について池上高志氏に感謝する。

参考文献

- [1] Freeman Dyson "Origin of Life", Cambridge Univ. Press, Cambridge, 1985
- [2] 高木由臣 「生物の寿命と細胞の寿命」 平凡社 1993
- [3] 多賀巖太郎、私信
- [4] 金子邦彦、現代思想、1995、12月号
- [5] K. Kaneko, Phys. Rev. Lett. 63 (1989) 219; 65 (1990) 1391 Physica 41 D (1990) 137; 54 D (1991) 5; 55D (1992) 368
- [6] K. Kaneko and T. Ikegami, Physica 56 D (1992) , 406-429;
- [7] K. Kaneko and T. Yomo, Physica 75 D (1994), 89-102
- [8] K. Kaneko and T. Yomo, " A Theory of Differentiation with Dynamic Clustering", in *Advances in Artificial Life*, F. Moran et al. eds., Springer, 1995, pp. 329-340
- [9] K. Kaneko and T. Yomo, "Isologous Diversification: A Theory of Cell Differentiation ", submitted to Bull. Math. Biology
- [10] E. Akiyama and K. Kaneko, "Evolution of Cooperation, Differentiation, Complexity, and Diversity in an Iterated Three-person Game" *Artificial Life* 3, in press (1996)
- [11] K. Kaneko, Physica D (1994), 55-73 ; *Artificial Life* 1, 1994, 163-177
- [12] 大域結合カオス系でのクラスター化、複雑系への構成的アプローチ、ホメオカス、さらにここで述べたような複雑系の研究方向については
金子邦彦、津田一郎「複雑系のカオスのシナリオ」朝倉書店(1996)を参照されたい。